

学位授与番号	医博乙第1471号
学位授与年月日	平成11年1月20日
氏名	白 崎 浩 樹
学位論文題目	新規マイトマイシンC誘導体7-N-[2-[[2-( $\gamma$ -L-グルタミルアミノ)-エチル]ジチオ]エチル]-マイトマイシンC (KW-2149) 耐性ヒト非小細胞肺癌株の樹立とその耐性獲得機構の検討
論文審査委員	主 査 教 授 松 田 保 副 査 教 授 渡 邊 洋 宇 教 授 佐々木 琢 磨

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

7-N-[2-[[2-( $\gamma$ -L-グルタミルアミノ)-エチル]ジチオ]エチル]-マイトマイシンC (KW-2149) は、水溶性の新規マイトマイシンC (MMC) 誘導体であり、肺癌化学療法に有望な抗癌薬である。本研究はKW-2149に対する非小細胞肺癌の耐性機序を明らかにすることを目的に実施された。ヒト肺腺癌由来の細胞株PC-9を親株として、KW-2149に持続接触させることによって、KW-2149耐性株を樹立し、PC-9/KWと命名した。抗癌薬感受性試験による50%増殖抑制濃度 ( $IC_{50}$ ) を比較すると、PC-9/KWはKW-2149に対して9.1倍の耐性を示した。さらに、PC-9/KWは、MMC、インドロキノン系抗腫瘍物質EO9、エトポシド、アドリアマイシン、シスプラチン、イリノテカンの代謝活性体SN-38に対して交差耐性を示した。MMC耐性の重要な因子であるDTD活性は、PC-9に比べてPC-9/KWでは有意に低下していたが、DTD阻害薬であるジクマロール処理によって、PC-9/KWのKW-2149に対する $IC_{50}$ は有意に低下した。PC-9/KWにおいてGSH含量は有意に増加し、GST活性は有意に低下していたが、両細胞株ともGSH合成阻害薬であるブチオニンスルフォキサミン処理やGST阻害薬であるエタクリン酸処理によって、KW-2149に対する感受性は変化しなかった。すなわち、GSH、GSTの耐性機構への関与は否定的であった。 $^3H$ -KW-2149を用いて測定した細胞内のKW-2149蓄積量は、PC-9/KWではPC-9の63%に有意に低下していた。しかし、KW-2149の細胞外への排出速度には両細胞株間に明らかな差がなく、ウェスタンブロット法では、薬剤排出ポンプであるP糖蛋白と多剤耐性関連蛋白は、いずれの細胞株においても発現は認められなかった。ジクマロール処理によってPC-9/KWの細胞内KW-2149蓄積量は1.6倍へと有意に増加した。PC-9/KWにおける耐性機構として、KW-2149の細胞内蓄積量の低下が重要であることが結論された。さらに、ジクマロールが、DTDとは無関係にその耐性機構を部分的に解除することが明らかとなった。

肺癌の治療においては、癌細胞の耐性獲得が肺癌化学療法の最大の障害であるといっても過言ではない。本研究の成績は、KW-2149が肺癌化学療法に有望な薬剤であることを明らかにするとともに、KW-2149の耐性獲得機構の一部を解明した点において、非小細胞肺癌の化学療法の進歩に寄与するものと考えられ、学位論文に値すると判断する。